

## 神経—免疫—内分泌

### 神経ペプチドと免疫

\*日本医科大学第三内科

東京女子医科大学内分泌疾患総合医療センター内科

シバサキ 芝崎	タモツ 保*	スズキ 鈴木	マリ 真理	イマキ 今城	トシヒロ 俊浩	マスダ 増田	アキツグ 明継
オダ 織田	トシヒコ 敏彦	チカダ 近田	ナオコ 直子	ハラダ 原田	アキコ 章子	デムラ 出村	ヒロシ 博

(受付 平成8年2月9日)

#### はじめに

近年、神経系、内分泌系と免疫系がそれぞれ密接に影響を与えあっていることが明らかにされてきた。すなわち神経系や内分泌系の変化は免疫系の機能に影響を与え、逆に免疫系の機能の変化は神経系や内分泌系の働きを修飾する。in vitro における種々ホルモンの免疫担当細胞への影響は表1に示したように数多く知られている。ホルモンによる免疫担当細胞への in vivo の作用は三つの

レベルで考えなければならない。まず第一に中枢神経系に存在する神経ペプチドによる末梢の免疫担当細胞の機能への影響であり、これは自律神経系を介した作用と推測されている。次に、下垂体ホルモンや副腎皮質ホルモン等の血流を介した古典的ホルモンとしての免疫担当細胞への作用がある。三番目には、表2に示したように数多くのホルモンの mRNA や免疫活性の存在が免疫担当細胞に認められていることより、免疫担当細胞自身により合成分泌された種々ホルモンがオートクリンあるいはパラクリンの作用する機序を考えなければならない。

表1 各種ペプチドの免疫系への作用(in vitro)

ACTH	T細胞における $INF\gamma$ の誘導抑制, $INF\gamma$ によるマクロファージの活性化抑制, 抗体産生反応抑制,
$\beta$ -end	T細胞増殖促進(マウス, ラット), T細胞増殖抑制(ヒト), $INF\gamma$ の誘導促進, 抗体産生反応促進, NK細胞活性促進, 好中球, 単球の走化性亢進
Met-enk	$INF\gamma$ の誘導促進, NK細胞活性亢進, 単球の走化性亢進
GH	T細胞成長, 分化促進
TSH	抗体産生反応促進
AVP	ヘルパーT細胞による $INF\gamma$ の産生誘導
Substance P	T細胞増殖促進, マクロファージ機能促進
SRIH	T細胞増殖抑制
HCG	NK細胞活性抑制, T細胞増殖抑制

表2 免疫担当細胞に存在するホルモン

CRF	GHRH
ソマトスタチン	バソプレッシン
オキシトシン	NPY
VIP	Met-エンケファリン
ダイノルフィン	サブスタンス P
ACTH	$\beta$ -エンドルフィン
TSH	GH
LH	FSH
PRL	
PTH-rp	CGRP
IGF-1	

Tamotsu SHIBASAKI [Internal Medicine III, Nippon Medical School], Mari SUZUKI, Toshihiro IMAKI, Akitsugu MASUDA, Toshihiko ODA, Naoko CHIKADA, Akiko HARADA and Hiroshi DEMURA [Department of Medicine, Institute of Clinical Endocrinology, Tokyo Women's Medical College]: Endocrine-immune interaction

本稿では免疫系による神経内分泌系への影響という観点から、まずサイトカインの一つである interleukin (IL)-1 による神経内分泌系と、ストレスにより惹起される胃潰瘍への影響について、次に神経内分泌系による免疫系の機能修飾という観点から、急性ストレスによる免疫担当細胞の機能変化の発生機序への脳内のバソプレッシン (AVP) の関与様式等の我々の実験結果をまじえて、内分泌系と免疫系との関係について概説する。

1. サイトカインによる神経内分泌系への影響

1) IL-1による神経内分泌系への影響

種々のサイトカインによるホルモン分泌調節機構への影響が明らかにされてきている<sup>1)</sup>。末梢で産生、分泌されたサイトカインが脳に達する一方、脳内のアストロサイト、グリア細胞、神経細胞でもサイトカインは合成され、それらの受容体も脳内に分布している。

IL-1は視床下部のCRH (corticotropin-releasing hormone)の合成や分泌を増し、その結果ACTHと副腎皮質ホルモンの分泌亢進がもたらされる。IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$ も下垂体-副腎系を刺激する。IL-1 $\beta$ のラット脳室内投与は成長ホルモン (GH) の分泌に関しては抑制的に作用し (図1)、この作用は抗ソマトスタチン血清の前投与により阻止されることより (図2)、ソマトスタチンを介した作用と考えられる。

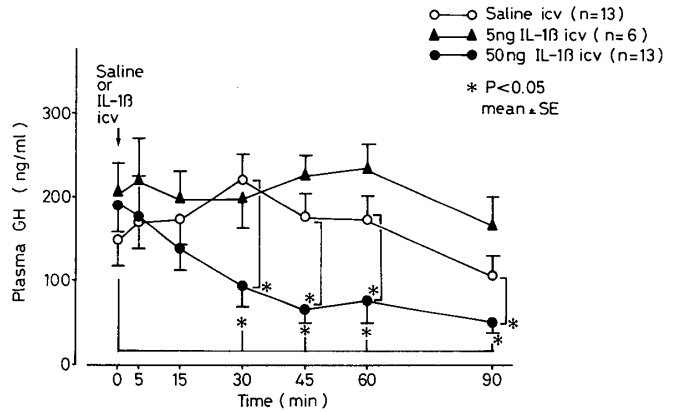


図1 IL-1 $\beta$ のラット脳室内投与によるGH分泌抑制作用  
 ペントバルビタール麻酔ラットにおいて50ngのIL-1 $\beta$ はGH分泌を有意に抑制した。

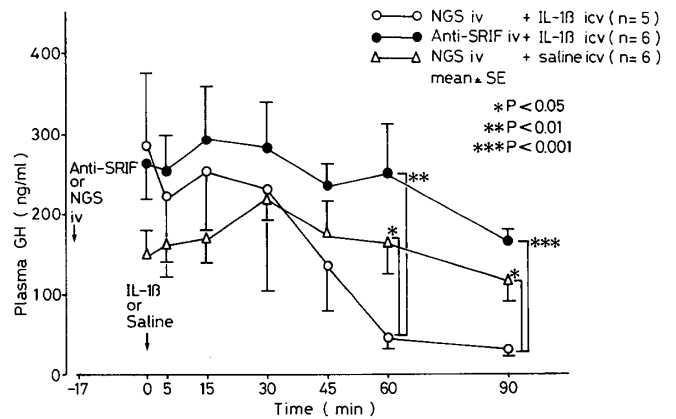


図2 IL-1 $\beta$ のGH分泌抑制作用は抗ソマトスタチン血清 (Anti-SRIF) の静脈内前投与により阻止された。NGS: 正常山羊血清。

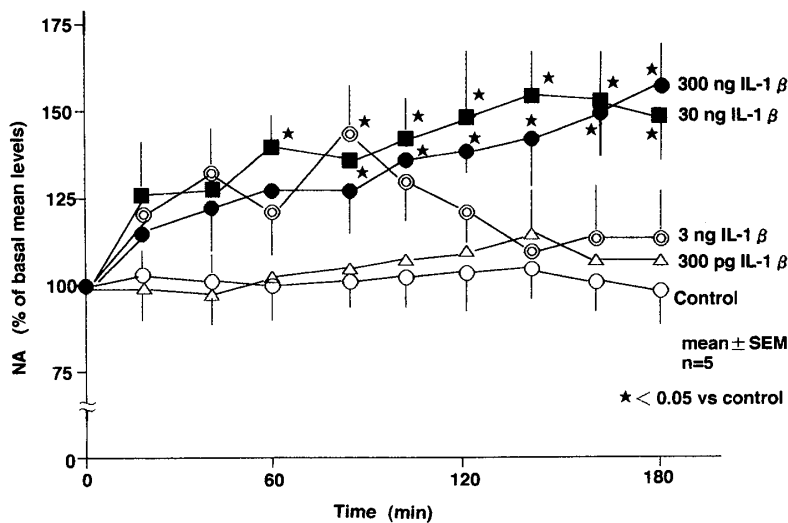


図3 IL-1 $\beta$ のラット脳室内投与による視床下部室傍核内のノルアドレナリン分泌刺激作用  
 実験は無麻酔非拘束下で行われ、ノルアドレナリン測定はマイクロダイアリシ法で行った。

また、IL-1は脳内アミンの分泌に促進的に作用することが明らかにされている。図3はIL-1 $\beta$ の無麻酔ラットの脳室内投与が室傍核内のノルアドレナリンの分泌を増すことをマイクロダイアリシス法を用いて明らかにしたものである。さらに拘束ストレス時に認められる視床下部内のノルアドレナリン、ドーパミン、セロトニンの分泌増加や、血中ACTHの増加反応が、IL-1受容体拮抗物質の視床下部内への投与により減弱すること<sup>2)</sup>、また拘束ストレスにより視床下部のIL-1 $\beta$ のmRNAが増加すること<sup>3)</sup>から、IL-1 $\beta$ が中枢神経系内において神経伝達物質あるいは神経修飾物質として作用していると考えられる。そしてIL-1 $\beta$ は脳内アミンの分泌を介して、あるいは直接視床下部ニューロンに作用し、視床下部一下垂体系のホルモン分泌や後述する自律神経系、摂食行動等の調節機序に関与していると考えられる。

#### 2) IL-1のストレス潰瘍発生機序への影響

IL-1のラット脳室内投与はCRHの脳室内投与<sup>4)</sup>と同様に摂食行動の抑制や胃酸分泌の抑制をもたらす、CRHはさらにストレス潰瘍の発生を抑制する<sup>5)</sup>ことから、IL-1について同様なストレス潰瘍抑制作用の有無を検討した。

図4に示したごとく、24時間絶食ラットの脳室

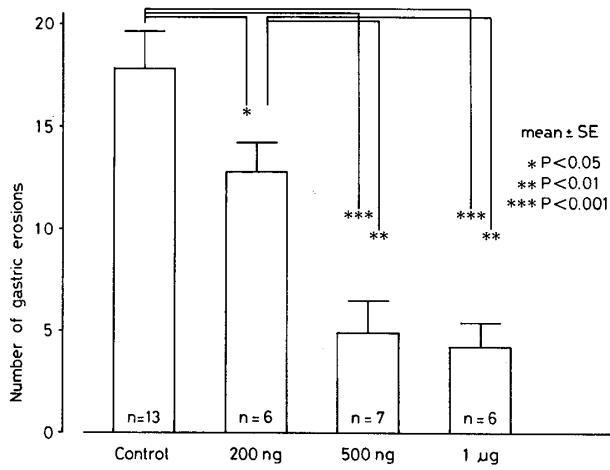


図4 IL-1 $\beta$ の脳室内投与によるストレス誘発胃潰瘍発生への抑制作用

24時間絶食にしたラットの脳室内にIL-1 $\beta$ を投与し、4時間の水浸拘束ストレスをかけた後に断頭して胃粘膜の病変を調べた。

内へのIL-1 $\beta$ の投与は水浸拘束による胃潰瘍発生を用量反応性に抑制した<sup>6)</sup>。IL-1 $\alpha$ も同様な効果を示したが、IL-1 $\beta$ に比較しその力価は弱かった(図5)。

IL-1 $\beta$ の脳室内投与による摂食抑制作用は一部脳CRHを介していることから、IL-1 $\beta$ によるストレス潰瘍発生抑制作用へのCRHの関与の有無を検討した。その結果、IL-1 $\beta$ の潰瘍抑制作用がCRHの受容体拮抗物質である $\alpha$ -helical CRH(9~41)の影響を受けなかったことより(図6)、IL-1 $\beta$ のストレス潰瘍抑制機序にはCRHが関与していないと考えられる。

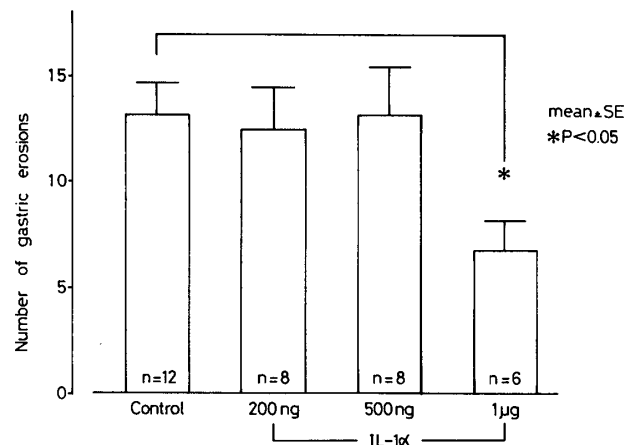


図5 IL-1 $\alpha$ の脳室内投与によるストレス潰瘍発生への抑制作用

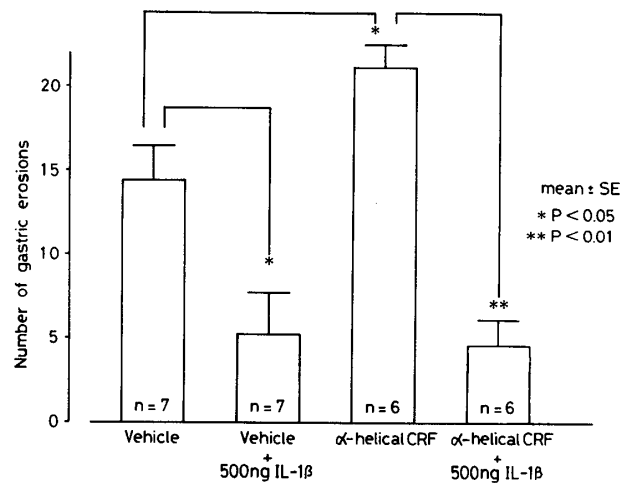


図6  $\alpha$ -helical CRF(9-41)(CRF受容体拮抗物質)の脳室内投与は500ngのIL-1 $\beta$ によるストレス潰瘍発生抑制作用に影響を与えなかった。

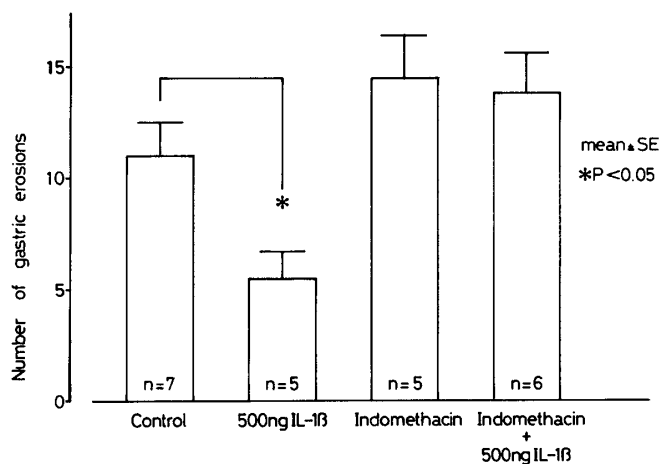


図7 IL-1 $\beta$ のストレス潰瘍抑制作用はインドメサシンにより阻止された。

次に、幾つかのIL-1 $\beta$ の作用がプロスタグランディンを介することが明らかにされているため、IL-1 $\beta$ の作用へのプロスタグランジン合成阻害剤であるインドメサシンの影響を検討したところ、IL-1 $\beta$ の作用は同剤により阻止された(図7)。従って、IL-1 $\beta$ のストレス潰瘍抑制機序の少なくとも一部にはプロスタグランジンが関与していると考えられる。前述のごとくIL-1 $\beta$ には胃酸分泌抑制作用があり、これもIL-1 $\beta$ の潰瘍発生抑制機序の一部と推測される。以上の結果より、IL-1 $\beta$ はCRHの作用には非依存性に、プロスタグランディンを介してストレス潰瘍の発生に抑制的に作用すると考えられる。

## 2. ホルモンによる免疫系への影響

### 1) 古典的ホルモンとしての作用

GH、プロラクチン、 $\beta$ -エンドルフィンなどの下垂体ホルモンがリンパ球の増殖を促進したり、NK細胞活性を高めたりして免疫担当細胞の機能を刺激することが明らかにされている。他方、ACTH、 $\alpha$ -MSH、 $\alpha$ -エンドルフィン、HCG、グルココルチコイド等のホルモンは免疫担当細胞の機能を抑制することが報告されている。

下垂体摘除ラットでは脾臓や胸腺が萎縮し、抗体産生能が低下する。これらの変化はGHを投与することにより回復する。GHが欠損したヒトでも同様なことが観察されたり、健常人にGHを投与するとNK細胞活性が高まることも知られて

いる。これらの事実はGHが免疫担当細胞の機能を高めるように作用していることを示している。リンパ球のGH受容体の存在も確認されている。さらに後述するが、GHはリンパ球でも産生されその機能調節に関与していることが明らかにされている。

プロラクチンは胸腺機能を高めたり、リンパ球の増殖をもたらす。プロモクリプチンによりプロラクチン分泌を抑制すると、ラットでの自己免疫疾患であるアレルギー性脳髄膜炎やぶどう膜炎が、またヒトでの心臓移植に伴う拒絶反応の発生が減少することが報告されている。in vitroで抗プロラクチン抗体を添加することによりプロラクチンの作用を阻止するとリンパ球の機能が低下する。さらにプロラクチンはリンパ球でIL-1およびIL-2の受容体を発現させることも明らかになっている。

グルココルチコイドは免疫担当細胞によるインターフェロン- $\gamma$ 、GCSF、IL-1、-2、-3、-6、TNF等の分泌を抑制し、これに伴うリンパ球の反応を弱める。またグルココルチコイドはブラディキニン、セロトニン、ヒスタミン、コラゲナーゼ、エラスターゼ、プラスミノゲンアクティベーター、プロスタグランジン等の炎症物質のリンパ球やマクロファージからの分泌を抑制し、炎症反応を弱める。さらにグルココルチコイドはNK細胞活性も抑制する。

### 2) 中枢神経系内における神経ペプチドによる免疫系への影響

中枢神経系には数多くのペプチドが存在し、種々の機能調節に関与していると考えられている。その中でCRHは種々のストレス反応において広範な役割を担っていることが明らかにされてきた。免疫系との関係も検討され、急性ストレス下における免疫担当細胞の機能低下への関与が明らかにされている。即ち、CRHを脳室内投与されたラットでは脾臓より得られたNK細胞の活性は低下し、T細胞の増殖因子に対する反応は低下する<sup>7)</sup>。また急性ストレスを与えられたラットのNK細胞活性やT細胞の増殖因子に対する増殖反応も同様に低下し、この低下はCRH受容体拮

抗物質の脳室内前投与により阻止される。これらの事実は脳 CRH がストレス下での免疫担当細胞の機能低下に関与していることを示唆するものである。

さらにこの CRH を介したストレスによる免疫担当細胞の機能低下機序には、IL-1 $\beta$  が CRH の上位で関与している可能性が示唆されている。すなわちストレス負荷前に IL-1 $\beta$  に対するモノクローン抗体を脳室内投与し IL-1 $\beta$  の作用を阻止されたラットでは、ストレスによる免疫担当細胞の機能低下効果は減弱するが、この状態のラットに CRF を脳室内投与すると免疫機能は明らかに低下する。これとは逆に、抗 CRH 抗体を脳室内に投与し CRH 作用を阻止したラットではストレスをかけても有意な免疫機能の抑制は起こらず、さらにこの状態のラットに IL-1 $\beta$  を脳室内投与しても免疫機能低下は認められない<sup>8)</sup>。これらの結果は IL-1 $\beta$  が CRH の上位に位置し、その分泌を促進的に調節していることを示唆している。ストレス時の血中 ACTH の増加反応が IL-1 $\beta$  の受容体拮抗物質の脳室内投与により、有意に減弱する結果も報告されており<sup>2)</sup>、ストレス—IL-1 $\beta$ —CRH といった経路の存在が考えられる。ストレスによる免疫担当細胞の機能低下は副腎摘除ラットでも非副腎摘除ラットと同様に認められることより、おそらく副腎機能に非依存的な機序によると考えられる。IL-1 $\beta$  や CRH による免疫系の抑制作用は交感神経節遮断剤により減弱することから<sup>9)</sup>、ストレスによる免疫系への抑制作用には交感神経系の機能亢進が関与していると考えられる。脾臓は腹腔神経節からの神経や迷走神経の支配を受け、神経終末は T 細胞が多く存在している部分にまで伸び、胸腺やリンパ節も自律神経支配を受けている。従って、これらの免疫担当細胞は、副腎髄質から血中に分泌されるアドレナリンはもちろんのこと、交感神経終末より放出されるノルアドレナリンや NPY, サブスタンス P, VIP, CGRP, ソマトスタチン等のペプチドによる調節を受けていると推測される。

AVP も種々のストレス下で CRH と共にその分泌が高まる。そこで急性ストレスによる免疫担

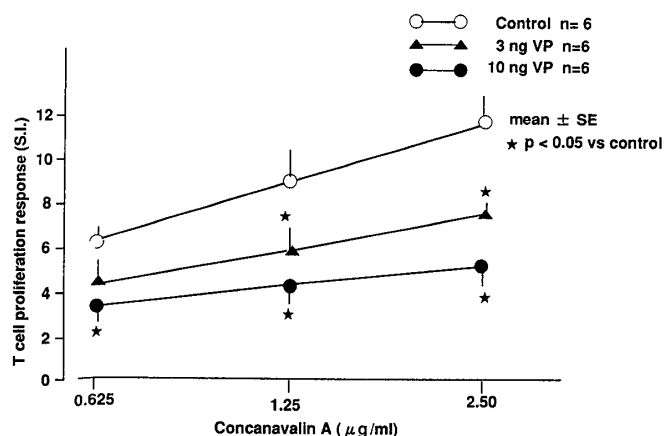


図8 ラットの脳室内投与された AVP によるコンカナバリン A に対する T 細胞の増殖反応への抑制作用

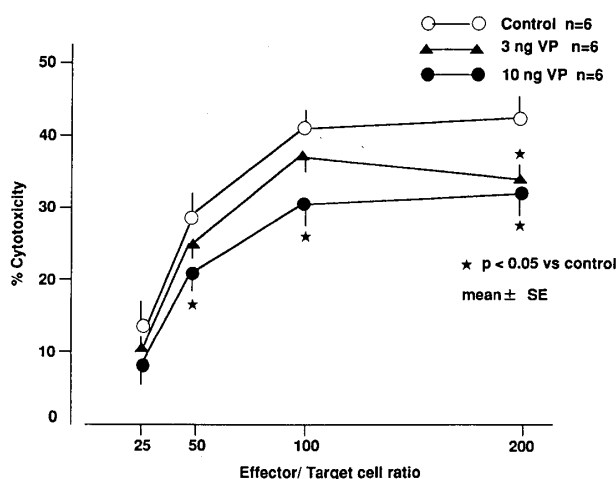


図9 ラットの脳室内投与された AVP による NK 細胞活性への抑制効果

当細胞の機能低下の生ずる機序への AVP の関与の有無を検討した。AVP を脳室内投与し、1 時間後に断頭し、得られた脾臓の T 細胞の con A に対する増殖反応は対照群のそれに比し有意に低下していた(図8)。また<sup>51</sup>Cr で標識された YAC-1細胞を標的細胞として用いて NK 細胞活性を検討すると、AVP 投与群の NK 細胞活性は有意に低下していた(図9)。この AVP 投与によるそれぞれの免疫担当細胞の機能抑制は AVP の V<sub>1</sub>受容体拮抗物質の脳室内前投与により阻止された(図10, 11)。これらの結果より AVP は脳内の AVP の V<sub>1</sub>受容体を介して T 細胞や NK 細胞の機能抑制をもたらすと考えられる。

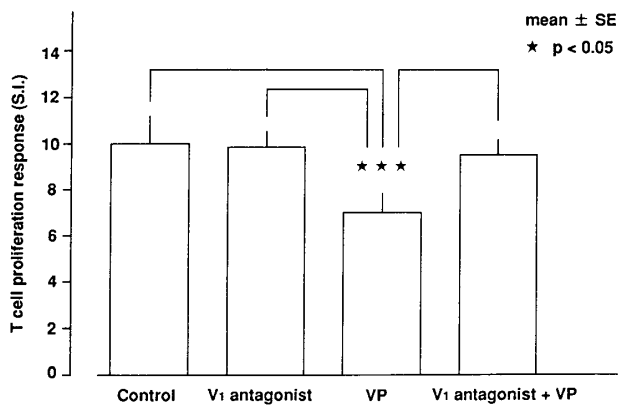


図10 AVPによるT細胞増殖反応に対する抑制作用はAVPのV<sub>1</sub>受容体拮抗物質により阻止された。

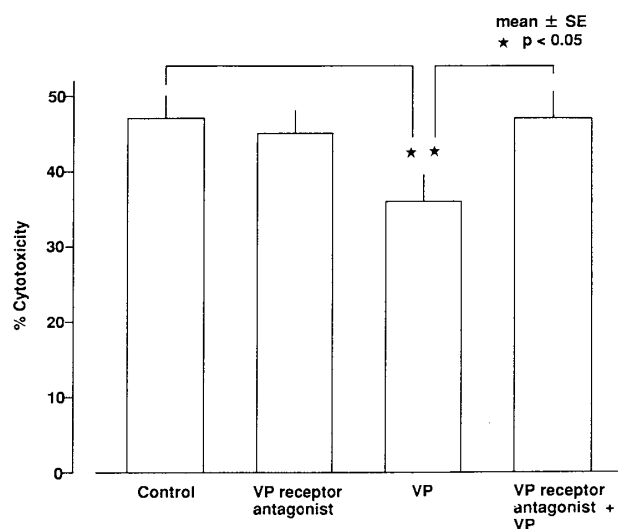


図11 AVPによるNK細胞活性への抑制効果はAVPのV<sub>1</sub>受容体拮抗物質により阻止された。

1時間のフットショックストレスを与えられたラットの脾臓から得られたT細胞のcon Aに対する増殖反応や、NK細胞活性は非ストレスラット群に比較し有意に低下していた。次に、1時間のフットショックストレスを与える前に脳室内にAVPのV<sub>1</sub>受容体拮抗物質を投与すると、フットショックによるT細胞のcon Aに対する増殖反応(図12)やNK細胞活性の低下は減弱した。以上の結果より、急性ストレスにより生じるT細胞やNK細胞の機能抑制機序にはCRHに加え、一部脳内のAVPも関与していると推測される。

3) ホルモンのオートクリンないしパラクリン作用による免疫担当細胞への影響

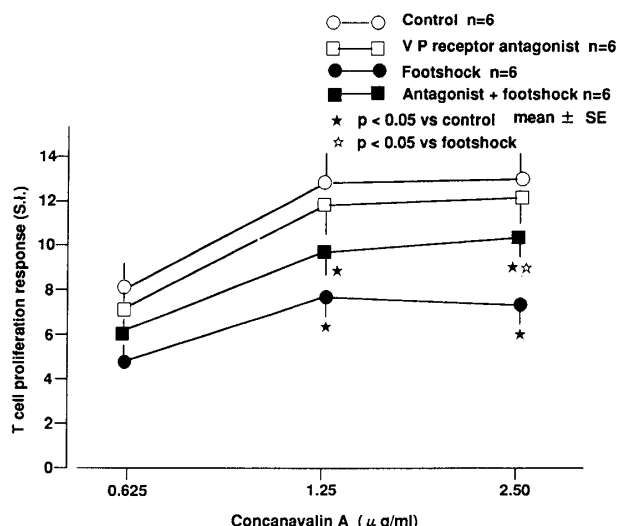


図12 1時間のフットショックによるT細胞のコンカナバリンAに対する増殖反応の抑制効果はAVPのV<sub>1</sub>受容体拮抗物質(VP receptor antagonist)により有意に減弱した。

ホルモンによる免疫担当細胞への影響には古典的なホルモンとしてのエンドクリン作用とは別にパラクインないしオートクリン作用について考える必要がある。例えば下垂体から分泌されたホルモンが血液を介して免疫担当細胞に作用する一方、免疫担当細胞自身がこれら下垂体ホルモンを産生し、かつそれらホルモンの受容体を有することも確認されている。従って免疫担当細胞で合成されたホルモンはオートクリンないしはパラクリンのように作用していると考えられる。

例えばGHは下垂体のみならず、リンパ球でも産生されている。リンパ球で産生されるGHの作用を明らかにする目的で、GH mRNAのアンチセンスオリゴデオキシヌクレオチドでリンパ球を処理したところ、GHの産生量の減少と共にリンパ球の増殖能の低下が確認されている<sup>10)</sup>。従って、前述した下垂体由来のGHとリンパ球由来のGHが共に免疫能を高めるように作用していると推測される。

プロラクチンのmRNAがリンパ球に存在し、プロラクチン様物質が分泌されている。さらにリンパ球にはACTHのmRNAが認められ、リポポリサッカライドで刺激されたリンパ球から下垂体のACTHと同一構造のACTHが単離されて

いる。ACTHの受容体もリンパ球に認められ、ACTHがcAMPの合成を刺激したり、B細胞の成長やNK細胞の活性を刺激することが報告されており、下垂体から分泌されたACTHとリンパ球で産生されたACTHの両者が免疫担当細胞に作用している可能性が考えられる。

#### 文 献

- 1) **Reichlin S**: Neuroendocrine-immune interactions. *N Engl J Med* 329 : 1246-1253, 1993
- 2) **Shintani F, Nakaki T, Kanba S et al**: Involvement of interleukin-1 in immobilization stress-induced increase in plasma adrenocorticotropic hormone and in release of hypothalamic monoamines in the rat. *J Neurosci* 15 : 1961-1970, 1995
- 3) **Minami M, Kuraishi Y, Yamaguchi T et al**: Immobilization stress induces interleukin-1 beta mRNA in the rat hypothalamus. *Neurosci Lett* 123 : 254-256, 1991
- 4) **Shibasaki T, Kim YS, Yamauchi N et al**: Antagonistic effect of somatostatin on corticotropin-releasing factor-induced anorexia in the rat. *Life Sci* 42 : 329-332, 1988
- 5) **Shibasaki T, Yamauchi N, Hotta M et al**:

Brain corticotropin-releasing factor acts as inhibitor of stress-induced gastric erosion in rats. *Life Sci* 47 : 925-932, 1990

- 6) **Shibasaki T, Yamauchi N, Hotta M et al**: Interleukin-1 inhibits stress-induced gastric erosion in rats. *Life Sci* 48 : 2267-2273, 1991
- 7) **Jain R, Zwickler D, Hollander CS et al**: Corticotropin-releasing factor modulates the immune response to stress in the rat. *Endocrinology* 128 : 1329-1336, 1991
- 8) **Saperstein A, Brand H, Aydhya T et al**: Interleukin 1 $\beta$  mediates stress-induced immunosuppression via corticotropin-releasing factor. *Endocrinology* 130 : 152-158, 1992
- 9) **Irwin M, Hauger R, Brown M**: Central corticotropin-releasing hormone activates the sympathetic nervous system and reduces immune function: Increased responsivity of the aged rat. *Endocrinology* 131 : 1047-1053, 1992
- 10) **Weigent D, Blalock JE, LeBoeuf F**: An antisense oligodeoxynucleotide to growth hormone messenger ribonucleic acid inhibits lymphocyte proliferation. *Endocrinology* 128 : 2053-2057, 1991